

某院新生儿肠杆菌感染败血症耐药性及其抗菌药物治疗分析

陈莹¹, 郭咸希¹, 曾俊芬¹, 程双静¹, 汪欢^{1, 2}

1. 武汉大学人民医院药学部 (武汉 430060)
2. 随州市中医医院药学部 (湖北随州 441300)

【摘要】目的 对新生儿肠杆菌感染败血症耐药性和抗菌药物治疗进行分析, 旨在为临床用药提供参考。**方法** 回顾性分析武汉大学人民医院 2020 年 1 月—2021 年 12 月新生儿科诊断为败血症且血培养肠杆菌的住院患儿, 对患儿的一般临床特征、病原菌、药敏试验结果、产酶类型以及患儿的治疗方案及临床结局进行收集统计。**结果** 共收集肠杆菌感染败血症患儿 30 例, 主要病原菌为大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌, 大肠埃希菌主要耐药机制为耐碳青霉烯酶, 且以产 B 类金属 β -内酰胺酶型为主, 主要治疗方案为氨曲南单药治疗; 肺炎克雷伯菌主要耐药机制为产超广谱 β -内酰胺酶, 主要治疗药物为碳青霉烯类抗菌药物, 接受治疗的患儿均取得较好的治疗效果。**结论** 耐碳青霉烯类大肠埃希菌推荐给予氨曲南治疗, 产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌可优先给予碳青霉烯类抗菌药物, 本研究可为临床多重耐药肠杆菌感染败血症新生儿提供用药参考。

【关键词】 新生儿败血症; 多重耐药肠杆菌; 大肠埃希菌; 肺炎克雷伯菌

Analysis of drug resistance and antimicrobial treatment of neonatal enterobacteriaceae infection septicemia in a certain hospital

Ying CHEN¹, Xian-Xi GUO¹, Jun-Fen ZENG¹, Shuang-Jing CHENG¹, Huan WANG^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. Department of Pharmacy, Suizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suizhou 441300, Hubei Province, China

Corresponding author: Huan WANG, Email: wh_0829@163.com

【Abstract】Objective To analyze the drug resistance and antimicrobial use of neonatal sepsis caused by enterobacteriaceae, and to provide reference for clinical medication. **Methods** A retrospective analysis was made on the patients with sepsis and in blood culture of neonates hospitalized in the neonatal department of Renmin Hospital of Wuhan University from January 2020 to December 2021. The general clinical characteristics, pathogenic bacteria, drug sensitivity test results, enzyme production types, treatment plans and clinical outcomes of the neonatus were collected and analyzed. **Results** A total of 30 neonates with sepsis caused by enterobacteriaceae infection were collected. The main pathogens were *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The main resistance mechanism of *Escherichia coli* was carbapenem

resistance, and it mainly produces class B metals β -lactamase type and the main treatment regimen was aztreonam monotherapy. The main drug resistance mechanism of *Klebsiella pneumoniae* was producing broad spectrum β -lactamase, the main therapeutic drug was carbapenem antibiotics, and the neonates who received treatment had achieved good therapeutic effects. **Conclusion** Carbapenem resistant *Escherichia coli* is recommended to be treated with aztreonam, *Klebsiella pneumoniae* with extended spectrum β lactamase is preferentially given carbapenems. This study can provide drug reference for neonates with sepsis caused by multi-drug resistant enterobacteriaceae.

【Keywords】 Neonatal sepsis; Multi-drug resistant enterobacter; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*

新生儿的生理机能、免疫功能及各个器官系统尚未发育成熟,病原体容易入侵到婴儿体内。新生儿败血症是指病原体入侵血液循环并在其中繁殖生长、产生毒素所造成的新生儿全身炎症反应,被认为是导致新生儿死亡的主要原因之一^[1]。近年来临床药敏试验发现,新生儿败血症病原菌对抗菌药物敏感性下降,耐药率不断上升^[2],而可用的有效抗菌药物数量有限,给临床治疗带来进一步的挑战。研究^[3]表明,多重耐药菌感染所致的败血症会导致住院时间延长与医疗费用增加、病死率上升。多重耐药肠杆菌(multidrug-resistant enterobacteriaceae, MDRE)通常与产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamase, ESBL)和耐碳青霉烯肠杆菌科(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)有关^[4],给全球健康带来日益严重的威胁。本文对某三甲医院近两年来新生儿 MDRE 的耐药性及治疗策略进行分析,旨在为临床合理选用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2020 年 1 月—2021 年 12 月武汉大学人民医院新生儿科血培养为肠杆菌的住院患儿,剔除重复菌株,共收集肠杆菌科感染败血症患儿 30 例,记录患儿的一般临床资料,包括胎龄、出生体重、败血症类型、胎膜早破、机械通气、肠外营养、剖宫产、头孢菌素使用史、应用抗菌药物 ≥ 7 d、住院时间 > 14 d 等各项情况,以及患儿血培养标本的分离鉴定和药敏结果。根据新生儿败血症诊断及治疗专家共识^[5],将发病时间 ≤ 3 日龄判定为早发败血症,发病时间 > 3 日龄

判定为晚发败血症。本研究经武汉大学人民医院伦理委员会批准(批件号:WDRY2022-K259)并豁免患儿及其监护人知情同意。

1.2 药敏试验方法

按照原国家卫生部医政司编写的《全国临床检验操作规程》^[6]进行细菌培养和鉴定。药敏标准参考美国临床和实验室标准协会(CLSI) 2018 年诊断标准^[7]。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯菌 ATCC700603 均来源于国家卫健委临床检验中心。

1.3 药效评价

治疗效果评价参照原国家卫生部颁发的《抗菌药物临床研究指导原则》^[8]制定:痊愈:临床症状、体征、实验室检查及细菌学检查均恢复正常;显效:病情明显好转,但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常;好转:用药后病情好转,但不够明显;无效:用药 72 h 后病情无明显进步或有加重者。痊愈和显效合计为有效(有效率=痊愈率+显效率),好转和无效合计为无效。

1.4 统计学方法

运用 Microsoft Excel 软件进行描述性数据统计和分析,计数资料用例数和百分比(%)表示。

2 结果

2.1 患儿的一般情况

共收集 30 例肠杆菌败血症新生儿病例,多为低体重儿(53.3%)和极低体重儿(46.7%),败血症主要为晚发型(96.7%),患儿均接受机械通气和肠外营养治疗,90.0%的患儿有头孢菌素使用史,80.0%的患儿应用抗菌药物超过 7 d,93.5%的患儿住院时间超过 14 d。患儿一般情况见表 1。

表1 30例肠杆菌败血症新生儿的临床特征 (n, %)

Table 1. Clinical characteristics of 30 neonates with enterobacter septicemia (n, %)

新生儿特征	病例数	百分比 (%)
胎龄		
晚期早产儿 (34周≤胎龄<37周)	7	23.3
中期早产儿 (32周≤胎龄<34周)	9	30.0
早期早产儿 (28周≤胎龄<32周)	14	46.7
极早期早产儿 (胎龄<28周)	0	0
出生体重		
正常出生体重儿 (2 500~4 000 g)	0	0
低出生体重儿 (<2 500 g)	16	53.3
极低出生体重儿 (<1 500 g)	14	46.7
败血症类型		
早发型	1	3.3
晚发型	29	96.7
其他临床特征		
胎膜早破	6	20.0
机械通气	30	100.0
肠外营养	30	100.0
剖宫产	19	63.3
有头孢菌素使用史	27	90.0
应用抗菌药物>7 d	24	80.0
住院时间>14 d	28	93.5

2.2 病原菌分布情况

血培养共检出 30 例肠杆菌, 其中 20 例大肠埃希菌, 9 例肺炎克雷伯菌, 1 例黏质沙雷菌。其中耐碳青霉烯大肠埃希菌 14 株, 产 ESBL 肺炎克雷伯菌 8 株, 多重耐药菌检出率分别为 70.0% 和 88.9%, 14 例耐碳青霉烯大肠埃希菌中检出 B 类 β -内酰胺酶即金属酶阳性, 以新德里金属 β -内酰胺酶 (New Delhi metallo- β -lactamase,

NDM) 型金属酶为主 10 例, 1 例 A 类 β -内酰胺酶即丝氨酸蛋白酶阳性, 3 例未做酶型测定, 产 NDM 型金属酶比例为 71.4%。

2.3 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对药物的耐药情况

败血症新生患儿血标本中分离出的肠杆菌主要为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌, 对这两种菌进行耐药性分析, 结果见表 2、表 3。

表2 20株大肠埃希菌对抗菌药物的药敏情况 (%)

Table 2. Drug resistance of 20 strains of *Escherichia coli* to antibacterial drugs (%)

抗菌药物分类	抗菌药物	敏感	中介	耐药
β -内酰胺类	头孢他啶	20.0	0	80.0
	头孢曲松	20.0	0	80.0
	头孢呋辛 (口服)	11.1	0	88.9
	头孢呋辛 (注射)	11.1	0	88.9
	头孢唑林	10.0	5.0	85.0
	头孢吡肟	20.0	0	80.0
	头孢西丁	20.0	0	80.0
单环 β -内酰胺类	氨基南	95.0	0	5.0

续表2

抗菌药物分类	抗菌药物	敏感	中介	耐药
β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂	阿莫西林克拉维酸	10.0	10.0	80.0
	头孢哌酮舒巴坦	20.0	0	80.0
	氨苄西林舒巴坦	5.0	0	95.0
	头孢他啶阿维巴坦	0	0	100.0
	哌拉西林他唑巴坦	20.0	5.0	75.0
碳青霉烯类	厄他培南	25.0	5.0	70.0
	亚胺培南	25.0	5.0	70.0
	美罗培南	25.0	5.0	70.0
喹诺酮类	左氧氟沙星	90.0	0	10.0
	莫西沙星	100.0	0	0
	环丙沙星	85.0	5.0	10.0
氨基糖苷类	阿米卡星	100.0	0	0
	庆大霉素	15.0	0	85.0
	妥布霉素	15.0	55.0	30.0
磺胺类	复方磺胺甲噁唑	80.0	0	20.0
四环素类	四环素	5.0	0	95.0
	替加环素	100.0	0	0
	米诺环素	95.0	0	5.0
酰胺醇类	氯霉素	80.0	5.0	15.0
多肽类	黏菌素	100.0	0	0

表3 9株肺炎克雷伯菌对抗菌药物的药敏情况 (%)

Table 3. Drug resistance of 9 strains of *Klebsiella pneumoniae* to antibacterial drugs (%)

抗菌药物分类	抗菌药物	敏感	中介	耐药
β-内酰胺类	头孢曲松	0	0	100.0
	头孢西丁	100.0	0	0
	头孢呋辛(口服)	0	0	100.0
	头孢呋辛(注射)	0	0	100.0
	头孢他啶	11.1	66.7	22.2
	头孢唑林	0	0	100.0
	头孢吡肟	0	0	100.0
单环β-内酰胺类	氨曲南	0	0	100.0
β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂	阿莫西林克拉维酸	0	100.0	0
	头孢哌酮舒巴坦	66.7	0	33.3
	氨苄西林舒巴坦	0	0	100.0
	哌拉西林他唑巴坦	100.0	0	0
碳青霉烯类	厄他培南	100.0	0	0
	亚胺培南	100.0	0	0
	美罗培南	100.0	0	0

续表3

抗菌药物分类	抗菌药物	敏感	中介	耐药
喹诺酮类	左氧氟沙星	50.0	12.5	37.5
	环丙沙星	12.5	0	87.5
氨基糖苷类	阿米卡星	100.0	0	0
	庆大霉素	62.5	0	37.5
	妥布霉素	62.5	37.5	0
四环素类	四环素	62.5	0	37.5
	米诺环素	0	12.5	87.5
	替加环素	100.0	0	0
磺胺类	复方磺胺甲噁唑	66.7	0	33.3
酰胺醇类	氯霉素	62.5	0	37.5
多肽类	黏菌素	100.0	0	0

2.4 治疗与转归

2.4.1 耐碳青霉烯大肠埃希菌败血症患儿的治疗

2例患儿使用阿莫西林克拉维酸钾与头孢他啶治疗,1例患儿体外药敏结果显示耐药,但临床症状好转,未调整给药方案,最终痊愈出院;1例患儿因病情过重放弃治疗。12例患儿根据药敏结果,采用氨曲南单药治疗方案,均痊愈出院。按2001年中华医学会急诊学分会儿科学组、中华医学会儿科学分会新生儿学组、急诊学组提出的新生儿危重病例评分法^[9]对这12例患儿评分,其中11例为危重症,1例为非危重病例,表明氨

曲南单药治疗新生儿耐碳青霉烯大肠埃希菌败血症具有较好的疗效。14例耐碳青霉烯大肠埃希菌败血症患儿治疗方案与预后见表4。

2.4.2 产ESBL肺炎克雷伯菌败血症患儿的治疗

细菌对碳青霉烯类抗菌药物均敏感,5例患儿给予亚胺培南静脉输注,其中1例患儿因病情过重放弃治疗;3例患儿给予美罗培南静脉输注。7例患儿均痊愈出院,表明碳青霉烯类抗菌药物对于产ESBL阳性的肺炎克雷伯菌新生儿败血症治疗效果较好。8例产ESBL肺炎克雷伯菌败血症患儿治疗方案与预后见表5。

表4 14例耐碳青霉烯大肠埃希菌败血症患儿的治疗方案与预后 (n, %)

Table 4. Antimicrobial chemotherapy and prognosis of 14 neonates with carbapenem-resistant *Escherichia coli* septicemia (n, %)

治疗方案	痊愈	好转	死亡	有效率 (%)
氨曲南 (30 mg · kg ⁻¹ , q12h~q8h)	12	0	0	100.0
阿莫西林克拉维酸钾 (以阿莫西林计25 mg · kg ⁻¹ , q12h~q8h)+头孢他啶 (50 mg · kg ⁻¹ , q12h~q8h)	1	0	1	50.0

注: 抗菌药物用法用量参考《实用新生儿学》第5版^[10]

表5 8例多重耐药肺炎克雷伯菌败血症患儿的治疗方案与预后 (n, %)

Table 5. Antimicrobial chemotherapy and prognosis of 8 neonates with MDR *Klebsiella pneumoniae* septicemia (n, %)

治疗方案	痊愈	好转	死亡	有效率 (%)
亚胺培南(20 mg · kg ⁻¹ , q12h~q8h)	4	0	1	80.0
美罗培南(20 mg · kg ⁻¹ , q8h)	3	0	0	100.0

注: 抗菌药物用法用量参考《实用新生儿学》第5版^[10]

3 讨论

本研究纳入的病例大多为晚发型败血症，且均为低体重早产儿，对于晚发型败血症，主要致病菌为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌，本研究与过往的研究^[11]一致。新生儿的免疫不成熟可能导致对感染因子的反应受损，这在早产儿中尤其明显，他们长期住院并需要侵入性操作，医院获得性感染的风险增加^[12]。使用敏感抗菌药物是新生儿败血症治疗的关键，但抗菌药物的广泛使用也会诱导耐药菌株产生。本研究显示，新生儿大肠埃希菌败血症对头孢菌素类、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制药复合制剂以及碳青霉烯类药物耐药率较高；对喹诺酮类药物、单环 β -内酰胺类药物氨曲南具有较好的敏感性，对氨基糖苷类药物阿米卡星暂无耐药菌株的产生。肺炎克雷伯菌对头孢菌素类耐药率较高，对碳青霉烯类以及哌拉西林/他唑巴坦暂无耐药菌株产生，对氨基糖苷类药物敏感性较好。

近年来，大肠埃希菌对临床常用抗菌药物的耐药性不断上升，多重耐药大肠埃希菌逐年增多^[13]。研究^[14]表明，耐碳青霉烯大肠埃希菌对大部分抗生素呈高度耐药，其主要耐药机制是产碳青霉烯酶，以NDM为主，而携带blaNDM型基因的耐碳青霉烯类大肠埃希菌在儿科重症病房检出最多。头孢他啶阿维巴坦是由头孢他啶和阿维巴坦组成的新型酶抑制药复合制剂，头孢他啶通过与细菌细胞中的青霉素结合蛋白相结合，从而杀灭细菌；阿维巴坦是一种新型的 β -内酰胺酶抑制药，通过酰胺键与亲核进攻的 β -内酰胺酶丝氨酸开环，形成共价结合物，得到稳定的酶抑制剂复合体，能有效保护头孢他啶不被 β -内酰胺酶（如肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶）水解失活，保护头孢他啶对多种产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶肠杆菌科菌株的抗菌活性，被广泛应用于选择有限或无其他选择的革兰阴性菌感染。氨曲南属于单酰胺环抗生素，对革兰阴性菌具有较强的杀菌活性，其作用机制为药物与革兰阴性菌中青霉素结合蛋白-3相结合，抑制细胞壁的合成，最终促进细胞死亡^[15]。阿维巴坦在体外可抑制A类、C类和某些D类 β -内酰胺酶，但对B类金属酶 β -内酰胺酶无效；在 β -内酰胺类抗生素中唯有氨曲南对B类 β -内酰胺酶稳定，但该药

能被A类和C类 β -内酰胺酶水解，头孢他啶阿维巴坦与氨曲南联合使用时，阿维巴坦能保护氨曲南免受A类和C类 β -内酰胺酶水解，从而保留氨曲南对产B类 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌的“攻击”活性^[16]。结合药敏结果，本研究检出的14例耐碳青霉烯大肠埃希菌均对头孢他啶阿维巴坦耐药，酶型测定结果显示耐碳青霉烯大肠埃希菌主要耐药机制为产B类 β -内酰胺酶，根据IDSA耐药革兰阴性菌感染治疗指南^[17]推荐，头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南或头孢地尔单药是治疗NDM和其他产生B类 β -内酰胺酶细菌感染的首选治疗方案，但对于低体重早产儿尚未有这种联合用药的有效性及安全性的研究报道，且头孢他啶阿维巴坦价格较为昂贵，而患儿1次用药量少。查阅文献后发现，在一项前瞻、观察性的头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗产金属 β -内酰胺酶肠杆菌血流感染的疗效研究^[18]中，氨曲南单药治疗方案仍有50%成功率，且药敏报告显示，我院大肠埃希菌菌株对氨曲南的敏感性高达95.0%，因此最终选用了氨曲南单药治疗给药方案，患儿均痊愈出院，表明了氨曲南对耐碳青霉烯大肠埃希菌疗效确切。

碳青霉烯类是对产ESBLs肺炎克雷伯菌感染疗效最肯定的药物，《产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识》^[20]建议对于重度产ESBLs肺炎克雷伯菌血流感染首选碳青霉烯类抗菌药物，在轻中度或低风险来源的血流感染，可以考虑使用 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制药。ESBLs可以被 β -内酰胺酶抑制药抑制，能够水解青霉素类、头孢菌素类及单环酰胺类的 β -内酰胺类抗菌药物，对头霉素类、碳青霉烯类的 β -内酰胺类抗菌药物水解能力弱。因此，ESBLs对青霉素类、头孢菌素类和单环酰胺类抗菌药物耐药；对碳青霉烯类、 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制药复合制剂及头霉素类通常敏感。本研究药敏报告显示，ESBLs肺炎克雷伯菌对头孢菌素类及单环酰胺类药物氨曲南高度耐药，对碳青霉烯类抗菌药物厄他培南、亚胺培南、美罗培南均有较好的敏感性。此外，对 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制药复合制剂哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦及头霉素类头孢西丁敏感性较好，符合指南^[19]的推荐。本研究纳入的有效治疗的病例均给予了

碳青霉烯类药物抗感染治疗, 疗效较好, 患儿均痊愈出院。

中国儿童细菌耐药监测组 2021 年儿童细菌耐药监测结果显示, 在所有标本中, 大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌是新生儿组 (17.1% 和 18.7%) 最主要分离菌, 肺炎克雷伯菌检出率 (11.7%) 也位居前 10 位, 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产 ESBL 菌株的检出率分别为 44.6%、44.1%, 大肠埃希菌对氨曲南敏感率 69.6%^[20]。

本研究中, MDRE 菌检出率较高, 耐碳青霉烯大肠埃希菌与产 ESBLs 肺炎克雷伯菌检出率分别为 70.0% 和 88.9%。侯冬勤等^[21]发现, 住院时间 > 14 d、联合使用抗菌药物、机械通气、应用碳青霉烯类抗生素、体重 < 2 500 g、应用抗菌药物时间 > 7 d、肠外营养、有头孢菌素使用史、脐动脉置管等为新生儿多重耐药菌感染的危险因素。第三代头孢菌素的使用会诱导多重耐药菌的产生; 新生儿因病情危重需要接受较多的侵入性操作如机械通气、肠外营养等会损伤患儿的正常屏障, 较长的住院时间容易造成交叉感染, 增加多重耐药菌感染的风险; 长期使用抗菌药物易导致患儿自身的菌群失调, 诱导耐药菌的产生^[22]。本研究所纳入的新生儿均为低体重早产儿, 机械通气、肠外营养、住院时间 > 14 d、有头孢菌素使用史、应用抗菌药物时间 > 7 d 等危险因素比例均大于 80%, 这可能是导致 MDRE 菌检出率较高原因。因此, 在临床的工作中, 应尽可能减少患儿的侵入性操作, 规范抗菌药物的使用, 避免长期反复应用抗菌药物, 加强手卫生, 及时发现相关因素并积极干预, 以减少多重耐药菌感染的风险。

新生儿败血症的治疗关键在于抗菌药物的合理选用, 本研究旨在为新生儿败血症的抗感染治疗提供参考。然本研究为单中心研究, 样本量较少, 证据相对不足, 这也与新生儿群体本身的特殊性有关, 未来仍需要更多大样本的临床试验以及更深入的研究为 MDRE 新生儿败血症的治疗提供更多临床证据。

参考文献

- 1 Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000[J]. *Lancet*, 2012, 379(9832): 2151–2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
- 2 李文琳, 羊玲, 钟丽花, 等. 早发型和晚发型新生儿败血症病原菌及临床特征[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(7): 1091–1095. [Li WL, Yang L, Zhong LH, et al. Clinical features and pathogenic bacteria distribution of neonates with early-onset and late-on set sepsis[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2022, 32(7): 1091–1095.] DOI: 10.11816/cn.ni.2022-210906.
- 3 黄卫亮, 崔其亮, 吴繁, 等. 新生儿耐药菌败血症的危险因素分析[J]. *广东医学*, 2015, 36(13): 2022–2026. [Huang WL, Cui QL, Wu F, et al. Risk factors of neonatal drug-resistant bacterial septic-emia[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2015, 36(13): 2022–2026.] DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2015.13.015.
- 4 Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(6): 583–594. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000314.
- 5 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252–257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- 6 尚红, 王毓三, 申子瑜, 主编. 全国临床检验操作规程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 560–811.
- 7 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 2018: M100–S28.
- 8 中华人民共和国卫生部药政局. 抗菌药物临床研究指导原则[S]. 1993: 2–6.
- 9 中华医学会急诊分会儿科学组, 中华医学会儿科学分会急诊学组, 新生儿学组. 新生儿危重病例评分法 (草案)[J]. *中华儿科杂志*, 2001, 39(1): 42. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2001.01.013.
- 10 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕, 主编. 实用新生儿学, 第 5 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1102–1118.
- 11 霍乐颖, 黄辉文. 新生儿败血症 151 例临床特征及病原学研究[J]. *中国现代医生*, 2022, 60(5): 160–163. [Huo LY, Huang HW. Clinical characteristics and etiology of 151 newborns with sepsis[J]. *China Modern Doctor*, 2022, 60(5): 160–163.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zkwjzjml-yyws202205040>.

- 12 Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis[J]. The Lancet, 2017, 390: 1770–1780. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
- 13 苏静, 苗佩宏, 厉青, 等. 不同标本来源大肠埃希菌的耐药性分析 [J]. 中国药师, 2015, 18(2): 264–266. [Su J, Miao PH, Li Q, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* from different clinical samples[J]. China Pharmacist, 2015, 18(2): 264–266.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2015.02.027.
- 14 史杨, 彭莉蓉, 黄建胜, 等. 产新德里金属 β -内酰胺酶大肠埃希菌的耐药机制及分子流行病学研究 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(10): 1640–1643. [Shi Y, Peng LR, Huang JS, et al. Resistance mechanism and molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing new delhi metal β -lactamase[J]. Chinese Journal of General Practice, 2019, 17(10): 1640–1643.] DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001017.
- 15 袁霞. 头孢哌酮-舒巴坦对新生儿革兰阴性菌性败血症抗感染治疗的临床疗效评价 [J]. 抗感染药学, 2017, 14(3): 605–607. [Yuan X. Evaluation of clinical efficacy of cefoperazone and sulbactam in the treatment of neonatal gram-negative bacterial septicemia[J]. Anti-Infection Pharmacy, 2017, 14(3): 605–607.] DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2017.03-048.
- 16 张杰, 谢星星, 范小冬, 等. 头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗产金属 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染的临床应用进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(9): 971–974, 977. [Zhang J, Xie XX, Fan XD, et al. Advances in the clinical application of ceftazidime-avibactam combined with aztreonam in the treatment of metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae infections[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(9): 971–974, 977.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.09.20.
- 17 Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa)[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): e169–e183. DOI: 10.1093/cid/ciaa1478.
- 18 Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72 (11): 1871–1878. DOI: 10.1093/cid/ciaa586.
- 19 产超广谱 β 内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识组. 产超广谱 β 内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(12): 1520–1526. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.12.004.
- 20 付盼, 王传清, 俞蕙, 等. 中国儿童细菌耐药监测组 2021 年儿童细菌耐药监测 [J]. 中国循证儿科杂志, 2022, 17(5): 355–362. [Fu P, Wang CQ, Yu H, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical strains isolated from children in China: a report from the ISPED program in 2021[J]. Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics, 2022, 17(5): 355–362.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2022.05.006.
- 21 侯冬勤, 李军文, 谢林娟, 等. 新生儿多重耐药菌感染危险因素的 meta 分析 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(35): 6529–6533. [Hou DQ, Li JW, Xie LJ, et al. Risk factors for multi-drug resistant bacterial infection in neonates: a meta-analysis[J]. Henan Medical Reserach, 2021, 30(35): 6529–6533.] DOI: 10.969/j.issn.1004-437X.2021.35.001.
- 22 刘艳, 马丹娟, 黄瑞玉, 等. 新生儿重症监护病房多重耐药革兰阴性菌血流感染危险因素回归分析 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(6): 783–785, 789. [Liu Y, Ma DJ, Huang RY, et al. Regression analysis of risk factors of multidrug-resistant gram-negative bacterial blood infection in neonatal intensive care unit[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2019, 16(6): 783–785, 789.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.01.

收稿日期: 2023 年 02 月 21 日 修回日期: 2023 年 05 月 08 日
本文编辑: 钟巧妮 洗静怡